

Recd

23 JUN 2003

PCT/JP2004/000520

50/540835

13. 2. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 1月22日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-013339  
[ST. 10/C]: [JP2003-013339]

出 願 人  
Applicant(s): ニチバン株式会社  
千寿製薬株式会社

REC'D 05 MAR 2004

WIPO

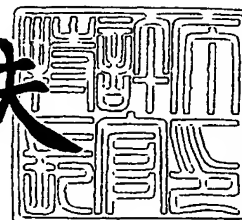
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 NC124

【提出日】 平成15年 1月22日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 45/06

【発明者】

【住所又は居所】 東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバン株式会社内

【氏名】 川原 康慈

【発明者】

【住所又は居所】 東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバン株式会社内

【氏名】 新羽 康彦

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県明石市鳥羽1289番地の1-205号

【氏名】 大鳥 聡

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県明石市鳥羽1236番地の2-401号

【氏名】 磯脇 明治

【特許出願人】

【識別番号】 000004020

【氏名又は名称】 ニチバン株式会社

【代表者】 草賀 淳

【特許出願人】

【識別番号】 000199175

【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【代表者】 吉田 祥二

【代理人】

【識別番号】 100093528

【弁理士】

【氏名又は名称】 西川 繁明

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 062189

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9116685

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 眼疾患治療用経皮吸収型製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 支持体上に眼疾患治療薬を含有する膏体層が設けられた構造を有し、眼瞼を含む皮膚表面に貼付して、膏体層中の眼疾患治療薬を全身血流を介さずに経皮的に眼の局所組織に投与するための眼疾患治療用経皮吸収型製剤。

【請求項 2】 眼疾患治療薬が、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗アレルギー剤、消炎剤、非ステロイド消炎剤、消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、抗生物質、サルファ剤、合成ペニシリン、緑内障治療剤、白内障治療剤、縮瞳剤、散瞳剤、局所収斂剤、血管収縮剤、眼圧上昇防止剤、高眼圧症治療剤、表面麻酔剤、 $\alpha$ 1-遮断剤、 $\beta$ -遮断剤、 $\beta$ 1-遮断剤、炭酸脱水素酵素阻害剤、局所用選択H1-ブロッカー、副腎皮質ホルモン、ビタミンB12、補酵素型ビタミンB2、抗コリンエステラーゼ剤または有機ヨウ素製剤である請求項 1 記載の眼疾患治療用経皮吸収型製剤。

【請求項 3】 眼疾患治療薬を含有する膏体層が、眼疾患治療薬を含有する粘着剤層である請求項 1 または 2 記載の眼疾患治療用経皮吸収型製剤。

【請求項 4】 上眼瞼、下眼瞼または両眼瞼の皮膚表面に沿って貼付し得る形状を有する請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の眼疾患治療用経皮吸収型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な眼疾患治療用経皮吸収型製剤に関し、さらに詳しくは、支持体上に眼疾患治療薬を含有する膏体層が設けられた構造を有する眼疾患治療用経皮吸収型製剤に関する。本発明の眼疾患治療用経皮吸収型製剤は、眼瞼を含む皮膚表面に貼付して、膏体層中の眼疾患治療薬を経皮的に眼の局所組織に投与するため使用され、全身血流を介した全身薬に見られるような副作用もなく持続的に薬効を発揮することができる。

【0002】

**【従来の技術】**

眼疾患治療用製剤としては、点眼液、眼軟膏及び経口剤が知られている。眼疾患治療薬を含有する点眼液は、即効性に優れているものの、涙で流され易く、薬効の持続性に乏しい。また、点眼液には、一般に、保存のために防腐剤が添加されているが、この防腐剤が刺激の原因となり易い。眼軟膏は、点眼液に比べて薬効の持続性が良好であるものの、眼疾患治療薬の投与量を正確に調整することが難しい。また、眼軟膏は、視力低下を引き起こすことがある。経口剤は、薬効の持続性に優れているものの、全身作用による患部以外での副作用が起こり易い。

**【0003】**

眼疾患治療では、治療効果を高めるために、所定量の眼疾患治療薬を持続的に眼の組織（例えば、結膜、角膜など）に局所投与することができ、副作用の心配もない眼疾患治療用製剤が求められている。例えば、アレルギー性結膜炎や感染症の治療、白内障手術後の合併症防止などでは、比較的長時間にわたって薬効を持続させることが望まれている。しかし、従来、このような要求に十分に答えることができる眼疾患治療用製剤は提案されていなかった。

**【0004】**

他方、消炎鎮痛貼付剤など、支持体上に薬剤を含有する粘着剤層を設けた構造の経皮吸収型製剤が知られている（例えば、特許文献1参照。）。このような経皮吸収型製剤は、一般に、全身製剤であるか、あるいは肘、膝、腰、肩などに貼付して使用されるものである。経皮吸収型製剤が全身製剤である場合には、薬剤が貼付下の皮膚表面を透過して皮内毛細血管に吸収され、全身血流に乗って薬効を発現する。したがって、このような全身製剤は、眼疾患の治療には有効ではない。また、経皮吸収型製剤が局所製剤の場合は、人体の肘、膝、腰、肩などに貼付して使用されるものであり、眼疾患の治療を目的とするものではない。

**【0005】****【特許文献1】**

特開 2000-256214 号公報 (第1-2頁)

**【0006】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明の目的は、所定量の眼疾患治療薬を持続的に眼の局所組織に投与することができ、副作用もなく持続的に薬効を発揮することができる新規な眼疾患治療用製剤を提供することにある。

#### 【0007】

本発明者らは、前記目的を達成するために鋭意研究した結果、支持体上に眼疾患治療薬を含有する膏体層を設けた構造の経皮吸収型製剤に想到した。本発明の経皮吸収型製剤は、眼瞼を含む皮膚表面に貼付することにより、膏体層中の眼疾患治療薬が皮膚を透過して、涙液、角膜、結膜等の外眼部組織に到達し、薬効を発揮することができる。膏体の基剤としては、パップ剤（含水膏体）や粘着剤などが挙げられる。

#### 【0008】

本発明の経皮吸収型製剤は、膏体層中に含有させる眼疾患治療薬の量や経皮吸収性を調整することにより、所定量の眼疾患治療薬を持続的に投与することができる。本発明の経皮吸収型製剤は、単位時間当りの眼疾患治療薬の投与量を制御することも可能である。本発明の経皮吸収型製剤は、皮膚透過性が低い薬物や刺激性の強い薬物であっても、眼瞼から投与する局所製剤とすることにより、薬物の経皮吸収量を制御したり、皮膚刺激性を抑制することができる。また、膏体の基剤として粘着剤を用いると、必ずしも防腐剤を使用する必要がない。さらに、本発明の経皮吸収型製剤は、睡眠時の投与なども可能である。本発明は、これらの知見に基づいて完成するに至ったものである。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明によれば、支持体上に眼疾患治療薬を含有する膏体層が設けられた構造を有し、眼瞼を含む皮膚表面に貼付して、膏体層中の眼疾患治療薬を経皮的に眼の局所組織に投与するための眼疾患治療用経皮吸収型製剤が提供される。

#### 【0010】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の眼疾患治療用経皮吸収型製剤は、支持体上に眼疾患治療薬を含有する膏体層が設けられた構造を有するものであれば、その具体的な構成は特に限定さ

れない。本発明の眼疾患治療用経皮吸収型製剤の代表例としては、パップ剤及び粘着テープ製剤が挙げられる。

#### 【0011】

##### 1. パップ剤

パップ剤は、膏体の基剤として、水、水溶性高分子、湿潤剤（保湿剤）などを含有する製剤である。基剤中に含まれる水の量は、通常20～70重量%、好ましくは30～60重量%程度である。

#### 【0012】

水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ゼラチン、寒天、アルギン酸、マンナン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、メチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースナトリウムなどが挙げられる。これらの水溶性高分子は、それぞれ単独で、あるいは2種以上を組み合わせ使用することができる。基剤中に含まれる水溶性高分子の量は、通常0.1～30重量%、好ましくは0.5～15重量%程度である。

#### 【0013】

湿潤剤としては、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マルチトール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、還元麦芽糖水飴などの多価アルコールが挙げられる。基剤中に含まれる湿潤剤の量は、通常10～60重量%、好ましくは20～50重量%程度である。

#### 【0014】

パップ剤の基剤には、必要に応じて、界面活性剤、架橋剤、充填剤、防腐剤、pH調整剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤、吸収促進剤、安定化剤などを製剤処方が可能な範囲内で添加することができる。

#### 【0015】

パップ剤を製造するには、基剤に薬物を含有させた含水膏体を支持体または剥離ライナー上に塗布する。すなわち、基剤中に眼疾患治療薬を均一に分散または溶解させて含水膏体を調製し、この含水膏体を支持体上に展延するか、あるいは

剥離ライナー上に展延し、支持体上に圧着転写する方法により、パップ剤タイプの経皮吸収型製剤を調製することができる。膏体層の表面は、剥離ライナーによって被覆する。

#### 【0016】

#### 2. 粘着テープ製剤

粘着テープ製剤は、支持体上に眼疾患治療薬を含有する粘着剤層を設けた構造の経皮吸収型製剤である。粘着テープ製剤は、粘着剤層の粘着力により眼瞼を含む皮膚表面に直接貼付することができるので、パップ剤よりも取り扱いや適用が容易である。本発明で用いられる粘着剤としては、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤などが挙げられる。これらの中では、樹脂や添加剤の種類を自由にコントロールできる点で、ゴム系粘着剤が好ましい。

#### 【0017】

ゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、ポリブテン、ポリイソプレンなどのゴム状弾性体を粘着剤基剤とし、これに、例えば、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂などの粘着付与剤を添加し、さらに必要に応じて、液状ポリブテン、液状ポリイソブチレン、鉱油などの軟化剤；酸化チタン、酸化亜鉛などの充填剤；ブチルヒドロキシトルエンなどの酸化防止剤；などを添加したものを挙げるることができる。粘着付与剤は、ゴム状弾性体100重量部に対して、60～400重量部程度の割合で使用する。軟化剤は、ゴム状弾性体100重量部に対して、1～90重量部程度の割合で使用する。

#### 【0018】

ゴム系粘着剤を用いた粘着テープ製剤（「貼付剤」ともいう）の製造には、一般に、粘着剤溶液の塗工法、ホットメルト法、カレンダー法などが用いられる。粘着剤溶液の塗工法では、眼疾患治療薬と粘着剤成分とを含有する有機溶剤溶液を剥離ライナーまたは支持体上に塗工し、乾燥させる方法により、貼付剤を製造する。有機溶剤としては、例えば、トルエン、酢酸エチル、ヘキサンなどが挙げられる。

#### 【0019】



ホットメルト法では、例えば、眼疾患治療薬以外の粘着剤成分を、窒素置換下で加熱攪拌して熔融した後、温度を下げてから薬物成分を添加して均一に混合する。次いで、薬物成分を含有する粘着剤組成物をホットメルトコーターにより剥離ライナー上に展延し、その上に支持体を積層する方法により、貼付剤を製造する。

#### 【0020】

カレンダー法では、例えば、ゴム状弾性体を素練りした後、温度を下げてから粘着付与剤を加えて混練りを行う。次に、温度を更に下げてから、軟化剤を加えて混練りを行い、最後に、薬物成分を加えて混練りを行い、粘着剤組成物を調製する。この粘着剤組成物を剥離ライナー上に展延して、その上に支持体を積層する方法により貼付剤を製造する。温度条件や混練時間などは、ゴム状弾性体の種類や粘着剤組成物の配合処方などにより、適宜変更することができる。また、通常は、粘着剤組成物を剥離ライナー上に塗工するが、所望により、支持体上に塗工してから、剥離ライナーを被覆材として積層してもよい。

#### 【0021】

ゴム系粘着剤の中でも、安定性、経皮吸収性や粘着特性の観点から、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体を主な基剤とし、粘着付与剤とともに、必要に応じて、他のゴム状弾性体などをブレンドしたものが好ましい。

#### 【0022】

アクリル系粘着剤としては、少なくとも一種の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの(共)重合体、(メタ)アクリル酸アルキルエステルとこれと共重合可能な官能性モノマー及び/またはビニルエステルモノマーとの共重合体などが挙げられる。官能性モノマーは、通常0～30重量%、好ましくは2～10重量%の割合で用いられ、ビニルエステルモノマーは、通常0～40重量%、好ましくは5～30重量%の割合で用いられる。

#### 【0023】

(メタ)アクリル酸アルキルエステルのアルキル基部分の炭素数は、4～10の範囲内であることが好ましい。このような(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘ

キシル、アクリル酸ノニル、アクリル酸イソノニルなどが挙げられる。官能性モノマーとしては、例えば、官能基を有する（メタ）アクリル酸類が挙げられ、その具体例として、アクリル酸、メタアクリル酸、2-ヒドロキシエチルアクリル酸などが挙げられる。ビニルエステルモノマーとしては、酢酸ビニル、ラウリン酸ビニルなどが挙げられる。

#### 【0024】

アクリル系粘着剤は、一般に、溶液重合、懸濁重合、乳化重合により合成される。眼疾患治療薬をアクリル系粘着剤の溶液若しくはエマルジョンに分散または溶解させ、得られた溶液または分散液を剥離ライナーまたは支持体上に塗工し、乾燥することにより、貼付剤を製造することができる。

#### 【0025】

シリコーン系粘着剤としては、2官能または3官能のポリシロキサンなどを主成分とするものが挙げられる。眼疾患治療薬をシリコーン系粘着剤またはその溶液に分散または溶解させ、剥離ライナーまたは支持体上に塗工もしくは展延することにより、貼付剤を製造することができる。

#### 【0026】

### 3. 支持体

支持体としては、起伏のある眼瞼を含む皮膚表面に密着させることができる程度に柔軟性を備えたものであることが好ましい。また、支持体としては、薬物が吸着されず、かつ、支持体側から薬物が放出されないものがより好ましい。支持体としては、例えば、不織布、織布、フィルム（シートを含む）、多孔質体、発泡体、紙、不織布若しくは織布にフィルムをラミネートした複合体などを挙げることができる。

#### 【0027】

支持体として用いる不織布の材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィン系樹脂；ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートなどのポリエステル系樹脂；レーヨン、ポリアミド、ポリエステルエーテル、ポリウレタン、ポリアクリル系樹脂、ポリビニルアルコール、スチレン-イソプレン-スチレン共重合体、スチレン-エチレ

ン-プロピレン-スチレン共重合体などが挙げられる。織布の材質としては、コットン、レーヨン、ポリアクリル系樹脂、ポリエステル系樹脂、ポリビニルアルコールなどを挙げるができる。

#### 【0028】

支持体として用いるフィルムの材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィン系樹脂；ポリメチルメタアクリレート、ポリエチルメタアクリレートなどのポリアクリル系樹脂；ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートなどのポリエステル系樹脂；セロハン、ポリビニルアルコール、エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリアクリロニトリル、フッ素樹脂、スチレン-イソプレン-スチレン共重合体、スチレン-ブタジエンゴム、ポリブタジエン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリアミド、ポリスルホンなどが挙げられる。

#### 【0029】

紙としては、例えば、含浸紙、コート紙、上質紙、クラフト紙、和紙、グラシン紙、合成紙などが挙げられる。複合体としては、前記の如き不織布若しくは織布に、前記の如きフィルムをラミネートした複合体を挙げるができる。

#### 【0030】

### 4. 眼疾患治療薬

本発明では、薬物として眼疾患治療薬を使用する。眼疾患治療薬としては、従来より、点眼液や眼軟膏などで用いられている各種薬物が用いられる。このような眼疾患治療薬の具体例（薬効分類）を必要に応じて適応症例と共に示すと、抗ウイルス剤（単純ヘルペスに起因する角膜炎）、抗菌剤（感染症：結膜炎、眼瞼炎、角膜腫瘍、涙のう炎）、抗真菌剤、抗アレルギー剤（アレルギー性結膜炎、花粉症、春季カタル）、消炎剤（結膜炎、表層角膜炎、眼瞼縁炎、強膜炎）、非ステロイド消炎剤（アレルギー性結膜炎）、消炎鎮痛剤、消炎酵素剤（慢性結膜炎）、抗生物質（感染症：トラコーマ、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼縁炎、角膜炎、麦粒腫、角膜潰瘍、瞼板腺炎、涙のう炎）、サルファ剤（トラコーマ、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼縁炎、角膜潰瘍、角膜炎）、合成ペニシリン（感染症）、緑内障治療

剤、白内障治療剤、縮瞳剤、散瞳剤、局所収斂剤、血管収縮剤、眼圧上昇防止剤、高眼圧症治療剤、表面麻酔剤、 $\alpha$ 1-遮断剤（緑内障、高眼圧症）、 $\beta$ -遮断剤（緑内障、高眼圧症）、 $\beta$ 1-遮断剤（緑内障、高眼圧症）、炭酸脱水素酵素阻害剤、局所用選択H1-ブロッカー（アレルギー性結膜炎）、副腎皮質ホルモン（外眼部、前眼部の炎症性疾患の対症療法）、ビタミンB12（眼精疲労）、補酵素型ビタミンB2（角膜炎、眼瞼炎）、抗コリンエステラーゼ剤（緑内障、調節性内斜視、重症筋無力症）、有機ヨウ素製剤（中心性網膜炎など）などが挙げられる。これらの中でも、特に抗菌剤及び抗アレルギー剤が好ましい。また、対象疾患としては、眼感染症アレルギー性結膜炎、花粉症、春季カタルの治療や、術後炎症、術後感染の予防・治療に用いるのが好ましい。

### 【0031】

点眼液や眼軟膏などに使用されている具体的な薬物名としては、例えば、アシクロビル、アシタザノラスト水和物、アズレン、アントラニル酸・アスコルビン酸、アンレキサノクス、イソプロピルウノプロストン、イドクスウリジン、イブジラスト、インドメタシン、エピネフリン、エリスロマイシン、塩化リゾチーム、塩酸アプラクロニジン、塩酸オキシプロカイン、塩酸カルテオロール、塩酸シクロペントラート、塩酸ジピペフリン、塩酸セフメノキシム、塩酸ドルゾラミド、塩酸ピロカルピン、塩酸フェニレフリン、塩酸ブナゾシン、塩酸ベタキシロール、塩酸ベフノロール、塩酸レボカバステチン、塩酸レボブノロール、塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン、カルバコール、グリチルリチン酸二カリウム、グルタチオン、クロモグリク酸ナトリウム、クロラムフェニコール、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、シアノコバラミン、ジクロフェナクナトリウム、臭化ジスチグミン、臭化水素酸ホマトロピン、硝酸銀、硝酸ナファゾリン、ジヨードステアリン酸カルシウム、スルフィソキサゾール、スルベニシンナトリウム、デキサメタゾン、トブラマイシン、トラニラスト、トロピカミド、ニプラジロール、ノルフロキサシン、ピマリシン、ピレノキシム、フマル酸ケトチフェン、プラノプロフェン、フラビンアデニンジヌクレオチド、フルオロメトロン、プレドニゾロン、プロムフェナクナトリウム水和物、ペミロラストカリウム、ヘレニエン、マレイン酸チモロール、ミオピン、メタスルホ安息香酸デキサメタゾン

ンナトリウム、ヨウ化エコチオパート、ラタノプロスト、リドカイン、－[塩酸]、硫酸アトロピン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸ミクロノマイシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、レボフロキサシンなどを挙げることができる。

#### 【0032】

これらの眼疾患治療薬の中でも、経皮吸収性の観点から、フマル酸ケトチフェンやジクロフェナクナトリウム等の分子量1,000以下の薬物が望ましい。

#### 【0033】

#### 5. 溶解補助剤

本発明では、眼疾患治療薬を粘着剤やパップ剤基剤（含水膏体）に溶解させ易くする必要がある場合には、各成分を含有する塗工液や塗工用組成物を調製する際に、溶解補助剤を使用することができる。溶解補助剤としては、例えば、クロタミトン、エタノール、尿素、水溶性有機アミン、プロピレングリコールの脂肪酸エステル、1-メントール、ハッカ油などが挙げられる。溶解補助剤は、それぞれ単独で、または2種以上を組み合わせ使用することができる。

#### 【0034】

#### 6. 経皮吸収促進剤

本発明では、眼疾患治療薬の経皮吸収を促進するために、経皮吸収促進剤を使用することができる。経皮吸収促進剤としては、例えば、脂肪族アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、アルコールアミン、多価アルコールアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、グリセリド（すなわち、グリセリンの脂肪酸エステル）、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル、乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、アシル化アミノ酸、ピロリドン類などが挙げられる。これらの経皮吸収促進剤は、それぞれ単独で、あるいは2種以上を組み合わせ使用することができる。

#### 【0035】

脂肪族アルコールとしては、例えば、オレイルアルコール、ラウリルアルコールなどの炭素数12～22の飽和または不飽和の高級アルコールが好ましい。脂肪酸としては、例えば、リノール酸、オレイン酸、リノレン酸、ステアリン酸、

イソステアリン酸、パルミチン酸などが挙げられる。

【0036】

アルコールアミンとしては、例えば、トリエタノールアミン、塩酸トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミンなどが挙げられる。脂肪酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピルなどが挙げられる。

【0037】

多価アルコールアルキルエーテルとしては、例えば、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖などの多価アルコールのアルキルエーテルが挙げられる。多価アルコールアルキルエーテルのアルキル基部分の炭素数は、6～20であるのが好ましい。

【0038】

ポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、アルキル基部分の炭素数が6～20で、かつ、ポリオキシエチレン鎖の繰返し単位 ( $-O-CH_2CH_2-$ ) の数が1～9個のポリオキシエチレンアルキルエーテルが好ましい。このようなポリオキシエチレンアルキルエーテルの具体例としては、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテルなどが挙げられる。

【0039】

グリセリドとしては、炭素数が6～18の脂肪酸のグリセリンエステルが好ましい。グリセリドは、結合している脂肪酸の数により、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドに区別されるが、いずれも使用することができる。また、これらの混合物（例えば、モノー及びジグリセリドの混合物）であってもよい。グリセリドを形成する好ましい脂肪酸成分としては、例えば、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸（すなわち、ステアリン酸）、オレイン酸などが挙げられる。

## 【0040】

この他、乳酸、酒石酸、1, 2, 6-ヘキサントリオール、ベンジルアルコール、ラノリンなどの各種経皮吸収促進剤を適宜使用することができる。

## 【0041】

7. 各成分の使用割合

眼疾患治療薬は、粘着剤などの膏体基剤100重量部に対して、通常0.1～60重量部、好ましくは0.3～20重量部の割合で用いられる。眼疾患治療薬の含有割合が小さすぎると、持続的に十分な薬効を得ることが難しくなり、大きすぎると、結晶が析出し、粘着力が低下する場合がある。

## 【0042】

溶解補助剤は、粘着剤100重量部に対して、通常0～60重量部、好ましくは0～20重量部の割合で用いられる。経皮吸収促進剤は、粘着剤などの膏体基剤100重量部に対して、通常1～40重量部、好ましくは2～35重量部の割合で用いられる。粘着剤層などの膏体層には、眼疾患治療薬の薬効や粘着剤の粘着性を阻害しない限り、必要に応じて、この技術分野で公知の各種添加剤などを含有させることができる。

## 【0043】

8. 経皮吸収型製剤の製造方法

本発明の経皮吸収型製剤は、既に述べた方法により製造することができるが、ここでは、その好ましい製造例についてより具体的に説明する。本発明の眼疾患治療用経皮吸収型製剤は、支持体上に眼疾患治療薬を含有する膏体層が設けられた構造を有している。粘着剤層などの膏体層の上には、通常、剥離ライナーが設けられている。剥離ライナーは、膏体層の保護を目的として使用され、例えば、ポリエチレンコート上質紙、ポリオレフィンコートグラシン紙、ポリエチレンテレフタレート（ポリエステル）フィルム、ポリプロピレンフィルムなどの片面をシリコーン処理したものなどが挙げられる。

## 【0044】

本発明の経皮吸収型製剤がパップ剤である場合には、基剤に薬物を含有させた含水膏体を支持体または剥離ライナー上に塗布することにより製造することがで

きる。本発明の経皮吸収型製剤が貼付剤（粘着テープ製剤）である場合には、一般的な貼付剤の製造法である溶剤塗工法、ホットメルト法、カレンダー法などにより製造することができる。

#### 【0045】

本発明の経皮吸収型製剤は、ゴム系粘着剤を用いた粘着テープ型製剤であることが好ましい。溶剤塗工法では、例えば、ガラスライニングした金属製の釜に、*n*-ヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶剤を入れ、これに種々のゴム状弾性体、粘着付与剤、酸化防止剤などを加えて、均一に溶解するまで2～10時間、好ましくは3～7時間程攪拌する。次に、この粘着剤溶液に、所定量の眼疾患治療薬と、必要に応じて、溶解補助剤、経皮吸収促進剤などを加えて、10～120分間程度攪拌し続ける。このようにして得られた塗工液を、ナイフコーター、コンマコーター、リバースコーター等の塗工機を用いて、支持体上にその所定量を均一に塗布する。塗布後、40～120℃の一定温度雰囲気下に1～10分間程度置き、有機溶剤を揮散させる。有機溶剤の種類及び塗布層の厚みにより、適切な乾燥条件を設定する。粘着剤層の表面に、シリコン処理したポリエステルフィルムやポリエチレンコート上質紙等の剥離ライナーを貼り合わせ、所定のサイズに裁断して貼付剤とする。剥離ライナーの片面に塗工液を塗工し、乾燥後、粘着剤層の表面に支持体を積層してもよい。

#### 【0046】

ホットメルト可能な粘着剤の場合は、ホットメルト塗工をすることができる。ホットメルト法では、薬物成分以外の粘着剤成分を、窒素置換下、温度100～150℃で加熱攪拌して溶解した後、温度を100～120℃に下げってから薬物成分を添加して均一に混合する。次いで、薬物成分を含有する粘着剤組成物をホットメルトコーターにより剥離シート上に展延し、その上に支持体を積層することにより、貼付剤を製造する。温度条件などは、粘着剤基剤の種類などに応じて最適な範囲を設定することが好ましい。

#### 【0047】

カレンダー法の場合は、例えば、ゴム状弾性体を130℃で5～20分間程度素練り後、温度を100～120℃程度に下げ、粘着付与剤を加えて、5～10



分間程度混練りを行う。次に、温度を70～90℃程度にまで下げてから、軟化剤を加えて、5～10分間程度混練りを行い、最後に、眼疾患治療薬、溶解補助剤、経皮吸収促進剤などを加えて5～10分間程度混練りを行い、薬物含有膏体を得る。これをシリコーン処理したポリエステルフィルム上に0.1mmの厚みに展延し、次いで、粘着剤層の上に支持体をラミネートすることにより、貼付剤を製造することができる。温度や混練時間などは、使用する粘着剤基剤の種類などに応じて、適宜、好ましい範囲を設定する。

#### 【0048】

膏体層の厚みは、パップ剤の場合、通常、0.3～2.0mmであり、粘着テープ型製剤の場合には、通常、10～300 $\mu$ mである。

#### 【0049】

### 9. 眼疾患治療用経皮吸収型製剤

本発明の眼疾患治療用経皮吸収型製剤は、眼瞼を含む皮膚表面に貼付して、膏体層中の眼疾患治療薬を経皮的に眼の局所組織に投与するために使用する。眼瞼を含む皮膚表面は、上眼瞼、下眼瞼または両眼瞼の皮膚表面、またはこれらの眼瞼の皮膚表面とその周辺の皮膚表面である。

#### 【0050】

そのため、本発明の眼疾患治療用経皮吸収型製剤は、上眼瞼、下眼瞼または両眼瞼の皮膚表面に沿って貼付し得る形状を有するものであることが好ましい。そのような形状の具体例としては、眼瞼に沿うような形状の四角形、楕円形、三日月型、円形、馬蹄形、リング状等が挙げられる。

#### 【0051】

#### 【実施例】

以下に実施例及び比較例を挙げて、本発明についてより具体的に説明する。

#### 【0052】

#### [実施例1]

ゴム弾性体としてスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体(SIS 5000、ジェイエスアール社製)40.5g、粘着付与剤としてテルペン樹脂(ヤスハラケミカル社製YSレジン1150N)40.5g、酸化防止剤として

ブチルヒドロキシトルエン 1 g、眼疾患治療用の抗アレルギー薬であるフマル酸ケトチフェン 10 g、吸収促進剤としてラウリルアルコール 3 g 及びジイソプロパノールアミン 5 g をトルエン 150 g に溶解させ、固形分 40 重量%の粘着剤溶液（塗工液）を得た。この塗工液を剥離紙上に乾燥後の厚みが  $40\ \mu\text{m}$  となるように塗工し、乾燥後、支持体を貼り合わせて貼付剤とした。

#### 【0053】

##### [実施例 2]

ゴム弾性体としてスチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体（カリフレックス TR-1107）400 g、粘着付与剤としてテルペン樹脂（YSレジ ン 1150N）400 g、軟化剤として流動パラフィン 125 g、眼疾患治療用の非ステロイド系抗炎症薬であるジクロフェナクナトリウム 5 g、及び吸収促進剤としてイソステアリン酸 60 g を加熱式混練機を用いて均一になるまで練合した。練合後、カレンダーを用いて片面シリコーン処理した剥離ライナーのシリコーン面に厚さ  $200\ \mu\text{m}$  になるよう展延して、支持体を貼り合わせ、貼付剤とした。

#### 【0054】

##### [比較例 1]

市販の 0.05% フマル酸ケトチフェン点眼液（ザジテン点眼液 0.05%、三共-ノバルデイス社製）を用いた。

#### 【0055】

##### [比較例 2]

市販の 0.1% ジクロフェナクナトリウム点眼液（ジクロード点眼液 0.1%、わかもと社製）を用いた。

#### 【0056】

##### <実験方法>

結膜移行性試験： ウサギ下眼瞼の剃毛部分に、 $1 \times 4\ \text{cm}$  の四角形に打ち抜いた試験製剤を貼付した。1 時間後と 12 時間後に試験製剤を剥離し、麻酔下、眼瞼部分の皮膚を剥離して、結膜を採取した。結膜中に含まれる薬物の量を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）により定量した。点眼液についても、ウサギの

眼に1滴滴下後、同様の操作を行った。結膜移行性試験の結果を表1及び2に示す。

【0057】

【表1】

結膜移行性試験結果

No.		実施例1	比較例1
薬剤		フマル酸 ケトチフェン	フマル酸 ケトチフェン
結膜移行量 ( $\mu\text{g/g}$ )	1時間	$0.06 \pm 0.02$	$0.03 \pm 0.01$
	12時間	$0.10 \pm 0.02$	$0.02 \pm 0.01$

n = 5、平均  $\pm$  SE

【0058】

【表2】

結膜移行性試験結果

No.		実施例2	比較例2
薬剤		ジクロフェナ クナトリウム	ジクロフェナ クナトリウム
結膜移行量 ( $\mu\text{g/g}$ )	1時間	$0.10 \pm 0.03$	$0.06 \pm 0.01$
	12時間	$0.05 \pm 0.01$	N. D.

n = 5、平均  $\pm$  SE

【0059】

表1に示すように、本発明の経皮吸収型製剤（実施例1）は、長時間にわたってフマル酸ケトチフェンの高い結膜移行性が認められた。一方、点眼液（比較例1）は、涙ですみやかに流され、投与1時間後には低値の薬物しか残存せず、長時間にわたる有効性が期待できないことが示されている。同様に、表2に示すように、本発明の経皮吸収型製剤（実施例2）は、結膜へのジクロフェナクナトリウムの高い移行性が認められ、各種の炎症眼疾患に対して有効性を発揮することが分かる。

【0060】

以上のことから、皮膚透過性が低い経皮吸収型製剤でも、眼瞼に長時間適用することで、眼疾患への応用が期待できる。また、経皮吸収型製剤とすることで、点眼薬にはない持続性や就寝中の適用といった従来 of 製剤にはない新しい投与形態を提供することができる。

【0061】

【発明の効果】

本発明によれば、所定量の眼疾患治療薬を持続的に眼の局所組織に投与することができ、全身血流を介した全身薬に見られるような副作用もなく持続的に薬効を発揮することができる新規な眼疾患治療用製剤が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 所定量の眼疾患治療薬を持続的に眼の局所組織に投与することができ、副作用もなく持続的に薬効を発揮することができる眼疾患治療用製剤を提供すること。

【解決手段】 支持体上に眼疾患治療薬を含有する膏体層が設けられた構造を有する経皮吸収型製剤である。この経皮吸収型製剤は、眼瞼を含む皮膚表面に貼付して、膏体層中の眼疾患治療薬を全身血流を介さずに経皮的に眼の局所組織に投与するために用いられる。

【選択図】 なし

特願 2003-013339

ページ: 1

出願人履歴情報

識別番号

[000004020]

1. 変更年月日

1994年10月 3日

[変更理由]

住所変更

住所

東京都文京区関口二丁目3番3号

氏名

ニチバン株式会社

特願 2003-013339

ページ: 2/E

出願人履歴情報

識別番号

[000199175]

1. 変更年月日

[変更理由]

住所

氏名

1990年 8月22日

新規登録

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

千寿製薬株式会社